WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welTROmec
Call No. pam WC750 1892 G62a

ACTION DE LA QUININE SUR LES PARASITES MALARIQUES ET SUR LES ACCES FEBRILES QU'ILS DETERMINENT

C. GOLGI.

Archives Italiennes de Biologie

1892, 17.

22200126795

12843.

142. a.

ARCHIVES ITALIENNES

DE

BIOLOGIE

REVUES, RÉSUMÉS, REPRODUCTIONS

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES ITALIENS

SOUS LA DIRECTION DE

A. MOSSO

Professeur de Physiologie à l'Université de Turin.

Tome XVII

avec 5 planches et 22 figures dans le texte.

TURIN

HERMANN LOESCHER

1892

Action de la quinine sur les parasites malariques et sur les accès fébriles qu'ils déterminent (1).

Observations du Prof. **CAMILLO GOLGI.**

Résumé fait par le Dr RONDELLI.

Les recherches faites au cours des dix dernières années, sur l'infection malarique et les découvertes dont la pathologie et la clinique se sont enrichies à ce sujet, ont redonné une certaine actualité aux discussions concernant et la pathogenèse du processus fébrile déterminé par la *malaria*, et le mode suivant lequel la quinine exerce son action spécifique sur les diverses formes de fièvre malarique.

Relativement au premier point, on connaît les recherches de l'A., qui a eu l'heureuse fortune de découvrir le rapport entre le cycle évolutif des parasites malariques et la succession périodique des accès, et de constater, en même temps, que, aux divers types de fièvre, correspondent des espèces ou variétés différentes de parasites malariques.

Relativement au mode d'agir de la quinine sur les parasites de la malaria, l'A. communiquait, dès 1888, le résultat de ses observations cliniques (2); mais il constate que, jusqu'ici, elles sont demeurées isolées et oubliées, aucun autre observateur n'ayant dirigé son attention sur cette question, soit pour contrôler les observations de l'A., soit pour les étendre ou pour les modifier. En effet, cela est si vrai que Binz, dans un travail tout récent (3), se plaint qu'on n'ait pas

---

(1) *Rendiconti del R. Istituto lombardo.* Série II, vol. XXV, fasc. 3 et 5.

(2) C. Golgi, *A qual punto del ciclo evolutivo dei parasiti malarici la somministrazione della chinina, arrestandone lo sviluppo, valga ad impedire il più vicino accesso febbrile* (*Bollettino della Società medico-chirurgica di Pavia*, n. 1, p. 39, 1888, et *Gazzetta degli Ospedali*, 1888).

(3) C. Binz, *Ueber Chinin und die Malariamöbe. — Eine Erwiderung an Herrn prof. A Laveran in Paris* (*Berliner Klinische Wochenschrift*, n. 43, octobre 1891).

étudié, au moyen d'observations directes sur le sang malarique, le mode d'agir de la quinine sur les parasites de la malaria. Pour ce motif, l'A. croit utile de revenir sur la question, soit pour lui donner un plus large développement, soit pour mieux préciser certains faits spéciaux.

Il ne croit pas devoir modifier son sentiment à cause des observations de Laveran (1) sur la mort des hématozoaires, par action directe de la quinine sur eux, avec cessation préalable des mouvements des flagella; ni à cause des observations, de caractère absolument suggestif, de Dock (2), qui a vu « les plasmodes devenir immobiles, sous « l'influence de la quinine, et ne plus envoyer aucun flagellum » (?) — ce qui semblera assurément incompréhensible, si l'on songe que le parasite malarique dans le stade improprement dit de plasmode n'émet jamais de flagella.

Les études de Baccelli (3), même sans parler de leur importance clinique toute spéciale, méritent une mention particulière, car il a expérimenté directement l'action de la quinine, administrée par les veines, sur les parasites malariques.

Sans vouloir exagérer la portée de ses observations l'A. fait remarquer, cependant, qu'elles tendent à fournir une explication scientifique et à attribuer un caractère de rationalité à des préceptes, qui, traditionnellement admis comme utiles dans la pratique, n'ont eu cependant, jusqu'ici, qu'un fondement empirique.

Relativement au mode d'administrer la quinine, dans le but de combattre les accès de fièvre malarique, les préceptes sont nombreux. Le plus accrédité est celui qui veut que le remède soit administré *quelques heures* avant l'apparition du frisson, les opinions variant d'ailleurs sur le nombre d'heures, que quelques-uns veulent fixer à quatre, d'autres à cinq, six et même dix. Un autre précepte, au contraire, suggère de donner le remède aussitôt après la cessation de l'accès, et un troisième de l'administrer à petites doses répétées, dans les périodes d'apyrexie.

---

(1) A. Laveran, *Du paludisme et de son hématozoaire*. Paris, 1891, p. 185.

(2) G. Dock de Galveston (Texax). Résumé du *Centralblatt f. klinische Medicin*, 1891, p. 643.

(3) G. Baccelli, *Le iniezioni intravenose dei sali di chinina nell' infezione malarica* (*Riforma medica*, janvier 1890, et *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1890, p. 489).

Digitized by the Internet Archive
in 2018 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30476574

En conformité avec les nouvelles et si précises connaissances sur la malaria, parmi ces préceptes y en a-t-il quelqu'un qui mérite d'une manière absolue la préférence sur les autres? Ou bien chacun d'eux a-t-il quelque fondement de rationalité? Et, enfin, y a-t-il quelque motif de supposer que l'administration de la quinine, faite en correspondance de certaines phases du cycle des parasites, puisse arrêter le développement de ces derniers et empêcher ainsi, avec quelque certitude, l'accès fébrile le plus rapproché?

Après avoir posé ces questions, l'A. expose, parmi les observations qu'il a pu recueillir dans la section qu'il dirige à l'hôpital de Pavie, celles qui, à son avis, permettent de répondre avec une certitude suffisante à chacune d'elles.

Dans une première catégorie d'expériences l'A. s'en est tenu aux *doses thérapeutiques ordinaires*, avec des variations très limitées suivant l'âge, le sexe, la vigueur des sujets, afin d'obtenir la plus grande uniformité possible dans les conditions de l'expérience. Le remède était administré en une seule fois, ou à deux ou trois reprises, à intervalles le plus courts possible, et presque toujours par la voie de l'estomac. Il n'a recouru que dans un petit nombre de cas à l'injection hypodermique (et alors, plus par expérience que parce que ce mode d'administration semblait vraiment indiqué, sauf une fois) et jamais aux injections intraveineuses imaginées par Baccelli, vu la bénignité relative des cas de malaria dans la campagne de Pavie et l'absence de cas de fièvre pernicieuse ou d'une gravité exceptionnelle.

Les formes d'infection malarique observées à Pavie par l'A. sont les suivantes:

I. Fièvres intermittentes liées au cycle évolutif de parasites qui se développent en trois jours.

Cette catégorie comprend les types cliniques de la fièvre *quarte*, de la *quarte doublée* et de quelques fièvres *quotidiennes* ou *quartes triplées*. (Ces dernières sont liées à la maturation quotidienne de trois générations de parasites qui accomplissent leur cycle en trois jours, mais qui arrivent à la maturation à un jour de distance l'une de l'autre.)

II. Fièvres intermittentes liées au cycle évolutif de parasites qui se développent en deux jours.

A cette catégorie correspondent les types cliniques de la fièvre *tierce*

et de quelques fièvres *quotidiennes*. (Comme l'A. l'a démontré, quelques quotidiennes sont dues à la maturation quotidienne de deux générations de parasites de la tierce.)

III. Fièvres intermittentes liées à la présence, dans le sang, des formes, de signification imparfaitement déterminée et accomplissant leur développement dans une période non constante, qui sont communément désignées sous le nom de corps en croissant (*semilune*).

A cette catégorie appartiennent un grand nombre de fièvres intermittentes, à type inconstant; et de même que figurent ici les fièvres intermittentes à *long intervalle*, on peut comprendre aussi, dans ce troisième groupe, un grand nombre de fièvres à *brefs intervalles*, quelques *quotidiennes* et même des *subcontinues* et des *quotidiennes subintrantes*.

I. — Expériences sur la première catégorie de fièvres.

A) *L'administration de la quinine, aux doses thérapeutiques ordinaires, suffit-elle pour arrêter le développement des parasites malariques, alors que, chez eux, le processus de segmentation est déjà en activité ou même à peine commencé?*

A cette question répondent les cas cliniques suivants, dont on ne rapporte, ici, que les données les plus caractéristiques.

1er Cas.— Fièvre quarte simple; — administration de la quinine, à dose ordinaire, quatre heures avant l'accès; — segmentation de parasites non empêchée; aucune influence sur l'accès le plus rapproché; — disparition successive de la jeune génération des parasites; guérison stable.

2e Cas. — Fièvre quarte simple (récidive); — administration de la quinine cinq heures avant l'accès; — aucun effet sur le développement ultérieur des parasites; le premier accès non empêché. — Suppression des attaques successives; guérison définitive.

3e Cas. — Fièvre quarte simple; — administration de la quinine six heures avant l'accès; — résultat négatif relativement à l'accès le plus rapproché; disparition de la nouvelle génération de parasites dérivant de la sporulation; aucun nouvel accès successif; guérison stable.

4e Cas. — Fièvre quarte simple; le sulfate de quinine, administré environ huit heures avant le premier accès, exerce une certaine influence qui se manifeste par le retard de l'accès et la diminution de son intensité; successivement, guérison stable.

D'après le simple exposé de ces cas on peut donner, à la question précédente, la réponse suivante:

L'administration de la quinine, aux doses thérapeutiques ordinaires, eu égard à l'âge, à la force etc., ne suffit pas pour arrêter le développement des parasites malariques de la fièvre quarte, lorsque sont déjà en voie de réalisation, ou même à peine commencées, en eux, les transformations dans l'organisation intime, qui, dans leur ensemble, caractérisent le processus de segmentation (sporulation). La segmentation n'étant pas empêchée, il en résulte que l'accès fébrile lié à celle-ci n'est pas empêché. Toutefois, si les mêmes doses ordinaires ne suffisent pas pour arrêter la segmentation commencée, elles suffisent, cependant, pour tuer la jeune génération parasitaire, surprise, pour ainsi dire, à son état naissant par le remède qui se trouve en circulation. D'où, la guérison stable, avec une seule administration du remède, obtenue dans toute cette série de cas.

Au contraire, les mêmes doses ordinaires de quinine semblent exercer une action notable sur les parasites de la fièvre quarte, lorsqu'ils se trouvent dans le stade qui précède immédiatement la segmentation (parasites déjà privés de l'involucre globulaire, mais avec pigment encore disséminé; formes endoglobulaires à développement avancé, mais avec mince bord de substance globulaire). Cette dernière observation explique l'atténuation et le retard des accès, atténuation et retard survenus à la suite de l'administration de la quinine, dans quelques-uns des cas que l'A. a recueillis et parmi lesquels figure le 4e rapporté ci-dessus. Il va sans dire que, pour avoir une explication suffisante de ce résultat partiel, il faut tenir compte du fait que les générations parasitaires — spécialement dans les cas où il y a tendance à la guérison spontanée (ce qui s'observe presque toujours après quelques jours de permanence à l'hôpital) — au lieu de se trouver au même degré de développement, sont au contraire à une certaine distance les unes des autres: par exemple, il peut arriver que, tandis que, dans quelques-unes, sont déjà en voie d'accomplissement les changements internes qui aboutissent à la segmentation, dans d'autres la phase endoglobulaire soit à peine terminée ou se trouve sur le point de finir. Cela étant, il est logique d'admettre que la quinine puisse, par ex., influer sur ces derniers et non sur les premiers. D'où, l'atténuation et le retard de l'accès, et non sa suppression.

B) *L'administration de la quinine, faite, même en quantité de beaucoup supérieure aux doses thérapeutiques ordinaires, soit par la bouche, soit par voie hypodermique, est-elle capable d'arrêter le*

développement des parasites malariques, lorsque sont déjà avancés en eux, les changements qui caractérisent le processus de sporulation?

Sur ce point les observations de l'A. sont moins nombreuses, mais elles ne sont pour cela moins évidentes ni moins démonstratives. Voici les deux cas les plus caractéristiques:

5e Cas. — Fièvre quarte invétérée: — cure au moyen de l'injection hypodermique de bichlorhydrate de quinine faite quatre heures avant l'accès; aucune influence sur le développement ultérieur de parasites qui étaient voisins de la sporulation et sur le prochain accès correspondant; — guérison définitive.

6e Cas. — Fièvre quarte simple; — administration de la quinine, à dose double de l'ordinaire, faite de 3 h. 1/2 à 4 heures avant l'accès; — segmentation non empêchée; aucune influence sur l'accès le plus rapproché; guérison stable.

D'où il résulte que, quand le développement des parasites de la fièvre quarte est si avancé, que les modifications internes qui doivent conduire à la segmentation sont déjà bien prononcées en eux, même de très fortes doses de quinine, administrées soit par la bouche, soit par voie hypodermique, n'arrêtent pas le développement des parasites, et, conséquemment, ne peuvent empêcher l'accès fébrile le plus rapproché.

Il est superflu de dire que, dans les cas soignés de cette manière, la jeune génération parasitaire, dérivant de la sporulation, surprise à sa naissance, par le remède, est plus sûrement détruite, ce qui assure la guérison stable.

A ces observations se relient les importantes études de Baccelli (1) sur les injections endoveineuses de quinine, cet expérimentateur ayant constaté « que la quinine, même à dose d'un gramme (par injection « dans les veines), n'est pas capable de faire avorter l'accès fébrile, si « elle est administrée au commencement de l'accès, ou même *trois* « *heures* avant ».

C) *Quelle action exerce la quininine sur les parasites malariques dans leur stade endoglobulaire? — Est-il possible d'en arrêter le développement en faisant agir sur eux la quinine, pendant qu'ils parcourent les phases d'accroissement à l'intérieur des globules rouges?*

---

(1) Baccelli, loc. cit.

Bien que les résultats de ce groupe d'observations ne soient pas aussi décisifs et aussi constants que pour les précédents, ils sont cependant de nature à permettre de tirer quelques conclusions qui expriment certaines lois.

Comme documents pouvant servir à éclairer ce point de la question, l'A. rapporte les cas suivants:

7e Cas. — Fièvre quarte simple; — administration du sulfate de quinine à dose thérapeutique ordinaire (relativement faible), le premier jour d'apyrexie; — l'accès en préparation n'est pas empêché, mais atténué et éloigné; — interruption des accès, mais infection non éteinte; récidive des accès fébriles.

8e Cas. — Quarte simple; — administration du sulfate de quinine, à dose thérapeutique ordinaire, le premier jour d'apyrexie; — action évidente sur la colonie des parasites qui, en partie disparaît et en partie persiste, prenant un développement irrégulier; — premier accès atténué et éloigné; accès successifs ultérieurs, légers et irréguliers; — forte récidive.

9e Cas. — Quarte simple; — administration de la quinine, à dose thérapeutique ordinaire, le premier jour d'apyrexie; le plus grand nombre des parasites arrêtés dans leur développement; ceux qui restent, troublés dans leur évolution, procèdent irrégulièrement; — le premier accès n'a pas lieu, mais l'infection n'est pas éteinte; — trève des accès, mais, plus tard, récidive.

10e Cas. — Quarte simple; — administration du sulfate de quinine à dose thérapeutique ordinaire, mais relativement forte, le premier jour d'apyrexie; — disparition des parasites; guérison.

Les cas rapportés ici — d'autant que chacun d'eux représente un groupe correspondant de cas identiques — démontrent que, dans le stade d'amibes endoglobulaires jeunes, tels qu'ils se trouvent le 1er jour d'apyrexie, les parasites malariques, bien que très près du stade dans lequel ils sont plus certainement frappés par la quinine, présentent, protégés comme ils le sont par une grosse couche de substance globulaire, une grande résistance à l'action du remède, au point que, non seulement ils peuvent arriver à la maturation et à la sporulation, donnant lieu à l'accès correspondant, mais qu'ils peuvent encore résister ultérieurement, maintenant l'infection et causant, plus ou moins vite, la récidive. C'est donc dans cette résistance plus grande des formes jeunes que se trouve la cause de nombreuses récidives qui se produisent à la suite d'une seule administration de quinine, faite le 1er jour d'apyrexie; et la raison de cela doit être que, pendant le temps que les parasites emploient à se développer ultérieurement, la quinine est éliminée de l'organisme. Mais la défense n'est pas absolue; le remède,

s en circulation, finit par influencer les parasites, au moins en ren-
nt leur développement irrégulier, quand il ne les tue pas. De sorte
e, la colonie entière est, en quelque sorte, désorganisée dans sa
arche, non détruite. De là le manque fréquent, mais non constant,
premier accès, la non extinction de l'infection, et au contraire, les
équentes récidives.

Il n'est pas facile de dire quelles sont les causes des différences;
peut supposer qu'elles sont représentées ou par une résistance dif-
rente des globules, ou par des différences individuelles, relativement
la facilité plus ou moins grande avec laquelle la quinine est éliminée
e l'organisme, ou par la valeur proportionnelle différente des mêmes
oses du remède chez les divers sujets.

L'A. a fait également de nombreuses observations cliniques sur les
ffets que la quinine exerce sur les parasites, qui, à raison d'une pé-
iode de développement plus avancée, ont la substance globulaire
resque entièrement détruite, et dans lesquels sont sur le point de
ommencer les changements internes qui doivent conduire à la seg-
mentation, et il en a tiré la conclusion que « la période évolutive
« dans laquelle les parasites malariques endoglobulaires (à l'exclusion,
« par conséquent, des jeunes formes primitives dérivant immédiatement
« de la sporulation) ressentent plus vite l'action de la quinine, est celle
« qui précède immédiatement la segmentation ». D'après les cas rap-
portés plus haut, et d'après les considérations faites à leur sujet, l'A.
croit pouvoir, en réponse à la question C, donner les conclusions sui-
vantes, qu'il a déjà publiées en 1888.

Les parasites malariques ressentent, dans une mesure très diverse,
l'action de la quinine, suivant le stade de développement où ils se
trouvent. La rapidité et l'intensité avec laquelle cette action se fait
sentir vont en décroissant, dans l'ordre suivant :

1° Sur les formes plus jeunes dérivant immédiatement du pro-
cessus de segmentation ou de sporulation ; celles-ci, en effet, ne repa-
raissent plus comme formes jeunes endoglobulaires pour la préparation
tion d'un autre accès. Surprises à leur état naissant, elles sont, de la
manière la plus certaine, tuées par le remède antimalarique.

2° Sur les formes de développement plus avancé, et même très
proches de la maturation (avec consommation presque complète de la
substance globulaire), mais dans lesquelles n'est pas encore commencé

le processus de subdivision ou de différenciation du protoplasma, processus qui a pour résultat final la segmentation.

3° Sur les formes jeunes qui ont déjà envahi les globules rouges, mais qui, étant au commencement de leur développement, sont entourées, et pour ainsi dire protégées par une grosse couche de substance globulaire.

L'A. regarde maintenant comme plus que jamais justifiées les conclusions rapportées ici, d'autant plus qu'elles ne renferment rien d'absolu relativement au développement des faits cliniques — car, sous ce rapport, comme on l'a vu, certaines restrictions et certains commentaires sont nécessaires.

A l'appui de la loi générale qui ressort de tout ce que nous venons de dire, à savoir « que le parasite de la fièvre quarte (*amoeba fibris* « *quartanae*) ressent l'action de la quinine dans une mesure très dif- « férente, suivant les stades de son cycle évolutif, en correspondance « desquels le remède arrive en contact avec lui », l'A. rapporte quelques cas de fièvre quarte triplée, de quarte doublée, dans lesquels le sang des malades contenait, à la fois, plusieurs générations parasitaires; dans ces cas, avec des doses ordinaires de quinine, ou même avec des doses faibles, administrées 2-3-4 heures avant les accès, il a pu arriver à supprimer une ou deux de ces générations parasitaires, et transformer ainsi la fièvre quarte triplée, parfois en quarte doublée, d'autres fois en quarte simple, et la quarte doublée en simple. Le plus caractéristique de tous ces cas est le suivant, brièvement résumé par l'Auteur:

11e Cas. — Fièvre quotidienne liée à trois générations parasitaires accomplissant leur cycle en 3 jours et se suivant à intervalle d'un jour (quarte triplée): — à la suite d'une petite dose de quinine, donnée 2 heures avant le plus faible accès, transformation en quarte triplée; — transformation successive en quarte simple au moyen d'une autre petite dose de quinine.

II. — Expériences sur la seconde catégorie de fièvres.

L'A. dit d'abord que, bien que les fièvres tierces aient une grande analogie clinique et une identité presque complète, au point de vue thérapeutique, avec les fièvres quartes, cependant, tenant compte du fait, par lui découvert, que ces deux types de fièvres sont dus à diverses espèces ou variétés de parasites, biologiquement et morpholo-

giquement différents entre eux (1), il a voulu, dans ses expériences, recueillir aussi, sur ce point, un certain ensemble de données spéciales: il a trouvé que, quoiqu'il y ait, en général, correspondance d'action pour les deux espèces ou variétés de parasites, cependant l'action de la quinine sur les parasites de la fièvre tierce n'est pas absolument identique à celle que la même substance exerce sur les parasites de la fièvre quarte.

Relativement à cette seconde catégorie, l'A. possède deux groupes d'observations; comme représentants de ces groupes il se borne à rapporter les trois cas suivants:

12e Cas. — Fièvre tierce simple; — administration de la quinine quatre heures avant l'apparition de la fièvre; — sporulation non arrêtée, par conséquent, accès non empêché; — successivement, guérison stable.

13e Cas. — Fièvre tierce simple; — administration de la quinine le jour d'apyrexie; — suppression de l'accès en préparation, mais infection non complètement éteinte; récidive.

14e Cas. — Tierce simple; — administration de la quinine le jour d'apyrexie; — suppression du premier accès et de l'infection; — aucune récidive.

Les déductions tirées par l'A. de ces cas et de quelques autres qu'il a étudiés sont les suivantes:

1° Pour les parasites de la fièvre tierce, comme pour ceux de la fièvre quarte, quand ils sont près de la maturation (les changements intimes qui aboutissent à la sporulation étant commencés en eux), l'administration de la quinine n'est pas capable d'en arrêter le développement et d'en empêcher la sporulation; conséquemment l'accès en préparation n'est pas supprimé par cette administration.

2° *Vice-versa*, les parasites de la fièvre tierce, dans le stade de leur accroissement endoglobulaire, sont influencés, par la quinine, beaucoup plus facilement que les parasites de la fièvre quarte, dans la période correspondante de l'accroissement endoglobulaire.

Ce 2e fait dépend peut-être de la consommation plus rapide de l'hémoglobine du globule renfermant le parasite, faite par l'amibe de la fièvre tierce (consommation qui devient plus évidente dès les premières

(1) C. Golgi, *Sul ciclo evolutivo dei parasiti malarici della febbre terzana* (*Archivio per le scienze mediche*, vol. XIII, n. 7, p. 173). — *Ueber den Entwickelungskreislauf der Malariaparasiten bei Febris tertiana* (*Fortschritte der Medicin*, n. 31, p. 889, et *Archives italiennes de Biologie*, t. XIV, 1890).

phases du développement endoglobulaire, à l'opposé de ce qu'on observe pour l'amibe de la fièvre quarte), et du renflement et de la raréfaction de la substance globulaire, facilitant l'action de la quinine sur les parasites mêmes.

III. — Expériences sur la troisième catégorie de fièvres.

Les observations de l'A., sur ces fièvres, sont limitées. Le fait le plus essentiel observé par lui et par d'autres, sur ce point, est la résistance extraordinaire des corps en croissant à l'action de la quinine. « On dirait presque, ainsi s'exprime l'A. dans un de ses travaux (1), que, comme les formes durables des schizomycètes, ces formes sont presque insensibles à l'influence des agents antimalariques ordinaires ». Ce fait fut constaté aussi par Baccelli dans ses injections intraveineuses.

Cependant, avec l'administration prolongée et ininterrompue de la quinine, il n'est pas impossible d'empêcher les accès et d'éteindre l'infection. En outre, d'après ses observations, l'A. se croit autorisé à admettre, malgré les contestations à cet égard, que, de la part des corps en croissant aussi, a lieu un processus de sporulation avec production de jeunes formes, sur lesquelles il semble que la quinine puisse manifester son action.

Il ajoute, enfin, que, de la cure arsénicale tant vantée, *relativement à l'infection malarique active*, c'est-à-dire sur les différentes catégories de parasites, il n'a obtenu que des résultats *négatifs*. Il ne nie pas, pour cela, que l'arsénic ne puisse procurer des avantages indirects par son action reconstituante.

Par quoi sont représentées les altérations matérielles causées par la quinine sur les parasites malariques?

Voici, en quelques mots, ce que l'A. a observé, à ce sujet, dans ses nombreuses recherches: Il y a quelque chose de spécial relativement aux différents stades de parasites, mais les altérations les plus visibles concernent la forme de stade plus avancé, c'est-à-dire celui de l'ac-

---

(1) C. Golgi, *Sulle febbri intermittenti a lunghi intervalli*, etc. (*Arch. per le scienze mediche*, vol. XIV, p. 315). — *Ueber intermittirende Fieberformen der Malaria mit langen Intervallen.* — *Hauptunterscheidungsmerkmale für die Gruppirung der Fieberformen der Malaria* (*Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, vol. VII, et *Archives italiennes de Biologie*, t. XIV, 1890).

croissement endoglobulaire, dans lequel on peut remarquer: une granulosité moins fine du pigment, un spécial reflet gris métallique de celui-ci. certaine opacité du protoplasma propre au parasite, enfin une tendance du globule contenant et du parasite contenu, à se ratatiner; on pourrait ajouter la diminution ou la cessation du mouvement amœboïde, spécialement dans les parasites de la fièvre tierce, chez lesquels le mouvement est, d'ordinaire, plus vif, tandis qu'il est de peu de valeur dans les parasites de la fièvre quarte.

On doit attribuer aux altérations des phases avancées dans le développement des parasites, l'apparition, dans le sang, des corps spéciaux appelés, par l'A., formes *dégénératives* ou *cadavériques;* elles se présentent non seulement dans les cas qui guérissent par la quinine, mais encore dans les cas où l'infection tend à s'éteindre spontanément.

Enfin, on peut attribuer également aux altérations produites par la quinine certaines irrégularités dans les formes de maturation et de sporulation, appelées, par l'A., formes *abortives*. L'action de la quinine ne se manifeste pas sur les corps flagellés caractéristiques des formes d'infection représentées par les corps en croissant, la quinine n'exerçant aucune influence ni sur leur apparition, ni sur leur mode de se présenter, ni sur leurs mouvements.

Si l'on veut résumer brièvement, ici, les résultats de toutes les recherches mentionnées plus haut, et arriver à une conclusion qui indique lequel des différents préceptes exposés au commencement de ce travail et plus communément suivis par les cliniciens, touchant l'emploi de la quinine, est le meilleur, on peut dire que l'administration faite quelques heures avant l'accès, apparaît, en ligne absolue, le plus rationnel, parce que c'est celui qui renferme le plus de probabilité d'obtenir, avec une seule dose, l'extinction de l'infection; la répétition de la prescription est cependant toujours indiquée. Il serait, au contraire, absolument irrationnel d'administrer, suivant un autre précepte, une seule dose de quinine, ou lorsque l'accès est fini, ou même à une période plus avancée d'apyrexie, parce que, tandis que cette manière d'employer le remède pourrait avoir pour effet (par suite de la désorganisation ou de la destruction partielle de la génération parasitaire) une apparence de guérison, elle exposerait, selon une très grande probabilité, à la récidive. Ce mode d'administration pourrait, toutefois, acquérir un caractère de rationalité à condition que la prescription fût répétée, de manière à assurer la présence de

la quinine dans le sang jusqu'au nouvel accès et même au-delà. Il est, en tout cas, absolument exigé, pour la garantie de l'extinction de l'infection, de répéter 2 ou 3 fois la prescription.

Tout cela est en harmonie avec les connaissances que l'on possède sur la manière de se comporter de la quinine dans l'organisme. Kerner a démontré « que la plus grande quantité relative de quinine ingérée circule dans le sang dans les six premières heures après l'ingestion (1), et, par conséquent, à peu près en coïncidence avec la période de la sporulation, et dans des conditions qui lui permettent d'exercer son action la plus énergique sur la jeune génération parasitaire, fruit de cette sporulation. En cela *se trouve le fondement du précepte classique d'administrer la quinine 3, 4, 5 heures avant l'accès.*

La différence de voie d'introduction (par la bouche, injection hypodermique, injection dans les veines, entéroclysmes) sous le rapport du plus ou moins de rapidité d'absorption et d'élimination, n'a pas grande influence, ainsi que l'ont démontré, par leurs expériences, Schwengers, Binz, Kerner, Baccelli, Lepidi-Chioti et d'autres. En moyenne, l'élimination du remède a lieu 10-15 minutes après l'introduction et dure jusqu'à 36-48 et même 70 heures après; ces données nous expliquent l'inefficacité partielle ou complète, dans un grand nombre de cas, où, avec l'administration de la quinine, on remonte vers les débuts du stade endoglobulaire.

Un autre point important traité par l'A., comme conséquence naturelle des études rapportées, est celui du mécanisme ou de la raison dernière de l'action de la quinine sur les fièvres malariques, question qui n'a plus un caractère de grande actualité, mais sur laquelle, toutefois, les controverses ne sont pas épuisées.

Jusqu'à ces derniers temps, la théorie la plus longuement discutée et la plus généralement acceptée a été la *théorie nerveuse*, dans la forme sous laquelle elle a été tracée par Briquet (2) et après lui, traitée en détail par d'autres observateurs, puis enfin nettement formulée comme il suit: « La fièvre intermittente, ses accès typiques et ses conséquences dépendent d'une névrose du sympathique. La quinine

---

(1) Kerner, *Arch. f. d. ges. Physiologie*, 1870, vol. III, p. 100.
(2) P. Briquet, *Traité thérapeutique du quinquinina*, 2e édit., Paris, 1865.

la guérit en tonicisant le sympathique contre l'action du poison ou en en déprimant la morbeuse excitabilité réflexe ».

Contre cette théorie s'éleva la théorie antiparasitaire soutenue énergiquement par Binz et par ses élèves, laquelle, naturellement, rencontra plusieurs adversaires à cause de la jeunesse relative de la doctrine sur la nature parasitaire de l'infection malarique. Cependant cette théorie est fortement appuyée par les faits que l'A. a observés et d'où résulte, avec évidence, l'action de la quinine sur les parasites du sang, quand elle est administrée en temps opportun pour déployer son action sur la nouvelle génération parasitaire, laquelle, envahissant le sang, amènerait avec elle de nouveaux accès.

Pour expliquer le lien entre une phase déterminée de la vie des parasites malariques (reproduction par sporulation) et la brusque apparition des faits qui caractérisent l'accès fébrile, l'A. émet l'hypothèse, qu'il se développe des faits chimiques vraisemblablement provoqués par un matériel qui s'isole des parasites, en coïncidence et par effet de la segmentation et que, de ces faits, dépendent et la rapide élévation de la température, et les altérations dans l'échange, et les autres phénomènes caractéristiques du processus fébrile. Cette hypothèse est appuyée non seulement par les connaissances récentes sur les poisons produits par les microorganismes, mais encore par des observations spéciales de l'A. déjà publiées dans un autre travail (1). Dans ce travail, il affirmait que si, dans la marche de l'infection, la quantité des parasites malariques est descendue à un *minimum* dont le niveau n'est pas déterminable avec précision, alors ils deviennent impuissants à produire, dans le sang, le degré d'altération suffisant pour provoquer l'accès fébrile, altération qui se manifeste spécialement dans le sang par le passage de la couleur rouge vif à la couleur rouge foncé et que l'on peut constater aussi, avec l'observation microscopique, dans les globules rouges. Ces faits avaient déjà été remarqués auparavant par Baccelli, lequel, après avoir dit, en discutant sur l'action de la malaria, que celle-ci est « inexorablement hostile aux globules rouges », précisait cette action complexe en la définissant « una progressiva iattura *chimica* e *morfologica* del sangue ».

---

(1) C. Golgi, *Ancora sull'infezione malarica* (*Bollettino della Società medico-chirurgica di Pavia*, Séance du 5 juin 1886, et *Gazzetta degli Ospedali*, n. 53, 1886, p. 9).

A la fin de son travail l'A. traite un dernier point; il se demande si, dans la guérison que l'on obtient, grâce à l'administration de la quinine, une part, plus ou moins directe, revient aux globules blancs, en vertu des propriétés phagocytaires dont ils sont doués.

Si l'on tient compte des observations de Binz, de Scharrembroich, de Kerner, de Geltowski, etc., tendant à démontrer que, sous l'influence de la quinine, les globules blancs perdent, du moins en grande partie, la faculté de se mouvoir, l'hypothèse exposée ci-dessus pourrait paraître absolument sans fondement; mais, les observations de l'A. ont démontré la part importante qui revient aux globules blancs, dans le développement du processus morbeux malarique, comme agents de destruction des parasites et de leurs produits de régression, dans cette période où les parasites étant arrivés à maturation, leur segmentation est sur le point de se produire ou a déjà eu lieu. Cette action phagocytaire des globules blancs sur les parasites est démontrée, non seulement par les observations directes sur le sang circulant, mais encore par la considération indirecte que si tous les jeunes parasites résultant de la sporulation devaient envahir autant de globules rouges, pour recommencer le cycle, chaque fièvre intermittente malarique devrait, en règle constante, s'aggraver au point de se transformer en fièvre pernicieuse, ce qui n'a pas lieu; au contraire, c'est l'opposé qui se produit, l'infection tendant à s'atténuer et parfois même à s'éteindre, phénomène qui ne s'explique que par le fait de la destruction d'un grand nombre de parasites par œuvre des globules blancs en correspondance de chaque accès.

Il est naturel de supposer que cette action phagocytaire se manifeste, dans une mesure bien plus large encore, dans la rate, dans la mœlle des os, et peut-être dans le foie, que dans le sang circulant. Pour la rate, l'A. lui-même l'a démontré par une série de recherches directes; il n'est pas arrivé au même résultat pour le foie. Si ces faits de phagocytisme peuvent expliquer et l'atténuation et même la disparition spontanée du processus morbeux malarique, cela ne veut pas dire, cependant, que nous devions admettre que la guérison obtenue par l'influence de la quinine soit également liée, en quelque manière, avec le processus phagocytaire. On pourrait émettre l'hypothèse que la quinine augmente les propriétés phagocytaires des globules blancs et la destruction consécutive des parasites; mais nous avons cité les expériences contraires de Binz et d'autres à ce sujet.

Les expériences de l'A. excluent l'une et l'autre de ces deux pos-

sibilités, car il a trouvé des formes phagocytaires classiques alors même que, dans le sang circulant, la présence de la quinine était certaine, sans qu'il y eût aucune augmentation dans les phénomènes caractéristiques de ces formes, peut-être même avec quelque retard comparativement aux circonstances ordinaires.

C'est pourquoi l'A. croit que les globules blancs n'ont aucune part dans la destruction des parasites malariques, mais seulement une part passive, en ce sens que ce sont des agents destructeurs de matériaux étrangers circulant dans le sang, fonction qui n'a rien de commun avec le concept théléologique — *lutte pour l'existence* — que l'on a voulu renfermer dans la parole phagocytisme.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE